

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И МЕТОДЫ ТЕРАПИИ РОЗАЦЕА

АДАСКЕВИЧ В.П.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии*

Резюме. Розацеа является дерматологическим заболеванием, часто наблюдаемым в клинической практике. Был предложен целый ряд теорий, касающихся патогенеза данного заболевания. Розацеа рассматривалось как нарушение, вызванное различными факторами окружающей среды, заболевание, связанное с лабильностью сосудов или же заболевание, обусловленное расстройством иммунной системы. Эффективными из предложенных схем лечения оказывались те, которые вмешивались в воспалительный процесс. Таким образом, рекомендуемое при розацеа лечение включает начальную схему с приемом внутрь антибиотика, обладающего противовоспалительными свойствами, такого, как тетрациклин или доксициклин, в комбинации с местным применением метронидазола, обладающего как антимикробными свойствами, так и противовоспалительным действием. После достижения ремиссии дозы применяемых внутрь антибиотиков постепенно снижают, а метронидазол продолжают применять для поддержания ремиссии.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, клинические формы, терапия.

Abstract. Rosacea is a dermatological condition which is often observed in clinical practice. Several theories dealing with pathogenesis of the disease were proposed. Rosacea is viewed upon as a disorder caused by various environmental factors, as a disease related to high lability of blood vessels, or as a condition resulting from an impairment of the immune system. The most efficient regimes of therapy proved to be those which interfered with the inflammatory process. Thus the treatment recommended in case of rosacea includes initial administration of systemic antibiotics with anti-inflammatory effects such as tetracycline or doxycycline combined with topical administration of metronidazole possessing both antimicrobial and anti-inflammatory properties. In case of remission the doses of systemic antibiotics are gradually reduced whereas metronidazole is further applied for maintaining remission.

Розацеа - это хроническое дерматологическое заболевание, которое поражает преимущественно участки в центре лица. Розацеа на лице обычно подразделяется на четыре определенных клинические стадии. Но на всех стадиях розацеа присутствуют две постоянные характеристики - частая гиперемия лица и активные нарушения, особенно солнечный эластоз [3, 5].

Первые клинические признаки розацеа на лице включают частую и интенсивную вазодилатацию поверхностных лицевых сосудов. Это состояние представляет собой предшествую-

щий розацеа этап. У предрасположенных к данному состоянию лиц такое мгновенное покраснение может быть вызвано целым рядом неспецифических провоцирующих факторов (табл. 1). Состояние преходящей гиперемии или эритемы может продлиться несколько лет, а затем у большинства пациентов развивается сосудистая стадия розацеа с эритемой, персистирующей несколько часов или дней. Персистирующая эритема часто маскирует одновременное развитие телеангиэктазий, расширенных поверхностных сосудов [2]. Состояние многих пациентов стабилизируется на сосудистой стадии розацеа, а более серьезные проявления заболевания, связанные с продвинутой стадией розацеа, у них так никогда и не развиваются [1].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра дерматовенерологии - Адашкевич В.П.

Таблица 1

Факторы, провоцирующие розацеа

Погода <ul style="list-style-type: none"> • Воздействие солнечного света • Экстремальные температуры: жара или холод • Влажность • Резкий ветер
Эмоциональные влияния <ul style="list-style-type: none"> • Гнев • Волнение • Смущение • Стресс
Деятельность в условиях повышенной температуры <ul style="list-style-type: none"> • Сауны, горячие ванны • Работа в условиях повышенной температуры (на заводе, на кухне) • Физические нагрузки • Физические упражнения • Подъем и перенос тяжестей
Напитки <ul style="list-style-type: none"> • Алкогольные, особенно красное вино, пиво, виски, джин, водка, шампанское • Горячие напитки, включая горячий сидр, горячий шоколад, кофе, чай
Продукты питания <ul style="list-style-type: none"> • Горячая и острая пища • Молочные продукты, включая йогурт, сметану, некоторые сыры • Шоколад, ваниль • Соевый соус, уксус • Овощи, включая баклажаны, томаты, шпинат, бобовые, горох • Фрукты, включая авокадо, бананы, красные сливы, изюм, инжир, цитрусовые
Лекарства <ul style="list-style-type: none"> • Сосудорасширяющие, никотиновая кислота • Ингибиторы ангиотензин-преобразующих ферментов, блокаторы кальция • Снижающие холестерин
Препараты для местного ухода за кожей <ul style="list-style-type: none"> • Косметические спреи и спреи для волос, содержащие спирт; ацетон, ароматы • Мыла

Однако у ряда пациентов в течение нескольких лет заболевание прогрессирует в воспалительную стадию, которая характеризуется возникновением билатерально и симметрично расположенных папул и пустул на фоне перманентной эритемы и телеангиэктазий [3, 5]. Возникновение воспалительных очагов часто бывает внезапным и интенсивным без наличия явных провоцирующих факторов. Если заболевание не лечить, такое состояние будет постоянным.

У небольшого количества пациентов, главным образом мужчин, развивается последняя стадия розацеа (табл. 2), которую легко

распознать по характерной гиперплазии тканей и уродливой фиме [1, 2]. Наиболее типичной является ринофима, луковичеобразная гипертрофия носа.

Имеется генетическая предрасположенность к эритеме, самому раннему проявлению розацеа лица. Розацеа, которое часто называют проклятием кельтов, обычно возникает у взрослых лиц с белой кожей, особенно выходцев из Северной и Восточной Европы [1, 2]. Розацеа реже встречается у темнокожих лиц, которые менее склонны к эритеме или актиническим повреждениям. Как и у многих других заболе-

Таблица 2

Стадии розацеа

Стадии заболевания	Клиническая картина	Предполагаемые патогенетические факторы
Предрозацеа	Частая гиперемия Эритема или раздражение в ответ на провоцирующие факторы	Неспецифические провоцирующие факторы, актиническое повреждение
Стадия 1 Сосудистое розацеа	Персистирующая эритема лица Единичные телеангиэктазии Легкий отек	Патологическое расширение вен и лимфатических сосудов Солнечный эластоз
Стадия 2 Воспалительное розацеа	Персистирующая эритема лица Многочисленные телеангиэктазии Папулы, пустулы Выраженный отек	Сильное расширение сосудов Тяжелый солнечный эластоз Инфильтрация нейтрофилов
Стадия 3 Гипертрофическое розацеа	Персистирующая эритема лица Гиперплазия тканей Ринофима	Выраженное расширение сосудов Аморфные массы дегенерировавшей эластичной ткани Диффузная экспансия соединительной ткани Эпителиальные туннели, наполненные воспалительными клеточными остатками

ваний и нарушений, патогенез розацеа включает в себя генетические факторы и факторы окружающей среды [3, 5].

Различные факторы окружающей среды также могут провоцировать эритему у склонных к ней лиц (табл. 1). Экстремальные температуры и воздействие солнечного света или резкого ветра могут спровоцировать эпизод эритемы. Употребление острой пищи, горячих блюд или напитков и алкоголя также может вызвать реакцию гиперемии. И, наконец, экстремальные эмоции также могут вызывать такой ответ [2, 5].

Хроническое воздействие любого из этих провоцирующих факторов, хотя сами по себе они не являются патогенными, может сыграть определенную роль в развитии перманентной вазодилатации, типичной для эритематозной розацеа или очагов, ассоциирующихся с воспалительным розацеа [2]. Микроорганизмы также могут провоцировать стигматы розацеа. Некоторые исследования указывают на возможную причинную роль инфекции *Helicobacter pylori* в развитии розацеа [6]. Большинство исследований, однако, не поддерживают версию о *Helicobacter pylori* в качестве причинного фактора [3]. Недавнее исследование с применением гастроскопической биопсии показало наличие инфекции *Helicobacter pylori* в одинаковой степени у 50 пациентов с розацеа и у 39 лиц из группы контроля [5, 6].

Имеются доказательства в пользу теории о том, что у пациентов с розацеа имеется реакцию гиперчувствительности к клещам *Demodex* или продуктам их жизнедеятельности [1, 3]. Иммуногистохимические исследования показывают, что клещи *Demodex* могут провоцировать реакцию гиперчувствительности замедленного действия у пациентов с розацеа, зараженных клещами [1]. У пациентов с розацеа, инфицированных *Demodex*, была зарегистрирована инфильтрация лимфоцитов. Иммунологические реакции в данном случае, вероятно, способствуют образованию папул и пустул.

Велась дискуссия о том, не является ли розацеа нарушением функции сосудов кожи, однако исследователи не нашли доказательств в пользу того, что розацеа вызывается дисфункцией сосудов [5]. Ассоциация розацеа с мигренью предполагает наличие наследственной лабильности сосудов у лиц с розацеа [1, 2]. Мигреневые боли, вызываемые нестабильностью сосудов, присутствуют у лиц с розацеа в 2-3 раза чаще, чем у лиц того же пола и возраста, не страдающих данным заболеванием. Гормональный дисбаланс может приводить к вазомоторной нестабильности и последующим эпизодам интенсивной эритемы, сравнимой с эритемой, наблюдаемой у пациентов с розацеа. Неудивительно, что у

многих женщин в период менопаузы развивается розацеа.

По мере прогрессирования розацеа становится очевидным наличие воспалительных очагов (папул и пустул). Эти очаги почти всегда имеют фолликулярное происхождение и поражают как сальные, так и волосяные фолликулы. Однако в отличие от вульгарного акне, воспалительное розацеа не является бактериальным заболеванием аппарата волосяных и сальных фолликул [2]. Комедоны, как правило, не присутствуют, а в кожных пробах, взятых у пациентов с розацеа, присутствует только нормальная бактериальная флора. Воспалительная стадия розацеа может считаться формой хронического стерильного целлюлита [3].

В вазодилатации, наблюдаемой у пациентов с розацеа, могут быть задействованы медиаторы воспаления. В этот процесс вовлекаются такие медиаторы воспаления, как вещество Р, гистамин, серотонин, брадикинин или простагландины [5].

Повреждение тканей, вызываемое старением кожи под воздействием светового излучения, способствует развитию как сосудистого, так и воспалительного розацеа. Актиническая деградация сосудистого или околососудистого (периваскулярного) коллагена и эластических тканей ослабляет механическую целостность кровеносных сосудов и увеличивает гиперреактивность микрососудов кожи лица [2, 5].

Следующий затем воспалительный процесс играет патогенетическую роль в развитии эритемы и телеангиэктазии, а также воспалительных стигматов. Расщепляющие энзимы, включая протеазы, такие, как эластаза, высвобождаются из активизирующихся нейтрофилов, привлеченных в данную зону, разлагая затем соединительную ткань, окружающую кровеносные сосуды [5].

Ангиогенез, вызванный воспалением, может быть вовлечен в процесс развития телеангиэктазий. Ангиогенные факторы, хранящиеся в экстрацеллюлярной (внеклеточной) матрице, могут высвободиться при помощи нейтрофильных протеаз или же высвободиться и активироваться макрофагами [3].

Солнечный эластоз также может приводить к лимфатической дисфункции. Когда объем протеинового экссудата превышает возможности лимфатического дренажа, внеклеточ-

ные жидкости накапливаются в поверхностном слое дермы [2, 5]. В результате возникает самоподдерживающийся кожный отек и воспаление, которые часто предшествуют развитию гипертрофии соединительной ткани. Привлеченные нейтрофилы высвобождают протеины, которые расщепляют матричные протеины, что ведет к фиброплазии, предвестнице ринофимы.

Тесная связь между сосудистой и иммунной системами, а также эффективность противовоспалительных средств в лечении розацеа предполагают, что воспалительные клетки, такие, как нейтрофилы и другие медиаторы воспаления, являются ключевыми патофизиологическими факторами в развитии розацеа [3, 5]. Стигматы розацеа могут быть проявлениями воспалительного процесса - нейтрофильного дерматоза. Следовательно, фармакологическая модуляция нейтрофильной функции является решающей для разрешения розацеа.

Методы терапии розацеа

Как уже указывалось, местное применение метронидазола и системный прием определенных антибиотиков составляют терапию первого выбора при розацеа [4]. Для лечения розацеа применялись такие системные антибиотики как тетрациклин, доксициклин и миноциклин. Эффективность системных антибиотиков объясняется скорее их противовоспалительным, чем противомикробным действием [1]. Другие местные препараты включают клиндамицин, сульфациетамид и серу, и их механизм действия менее очевиден [1, 3].

Местное применение метронидазола, разработанного для решения проблем, вызванных хронической системной терапией антибиотиками, является ведущим в лечении розацеа [4]. Как и у системных антибиотиков, действие топического метронидазола *in vitro* является и противовоспалительным, и противомикробным. Эффективность метронидазола при розацеа объясняется главным образом его воздействием на активность нейтрофилов, включая ингибирование реактивного кислорода [1, 4]. Таким образом, метронидазол блокирует каскад воспалительных процессов, которые являются причиной возникновения и поддержания симптомов розацеа.

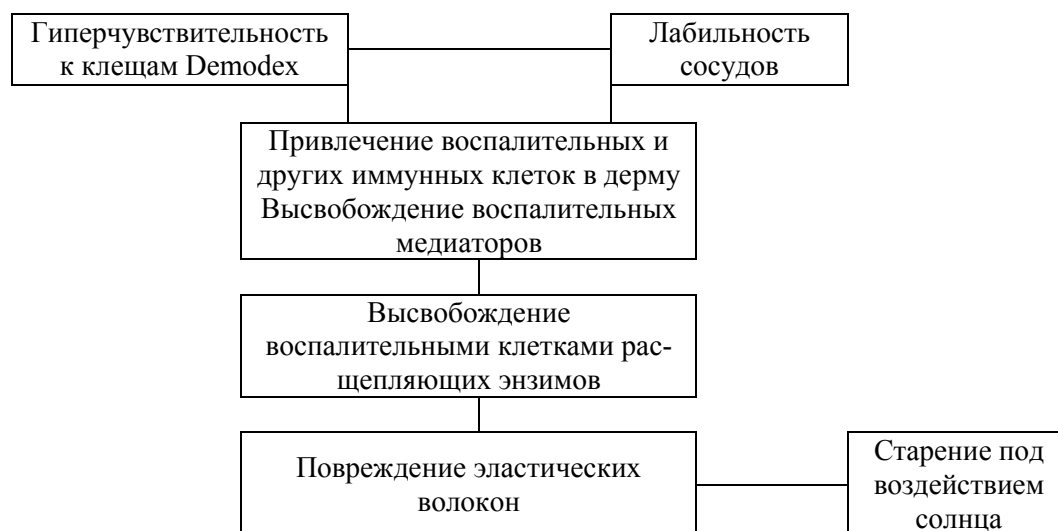


Рис. 1. Патофизиологическая схема воспалительной реакции, приводящей к симптомам розацеа [Millikan L., 2003].

Первой появившейся формулой топического метронидазола был водный гель [1, 4]. Метронидазол 0.75% в форме геля оказался эффективным в уменьшении эритемы и воспалительных очагов при розацеа. Недавнее исследование показало, что длительное лечение топическим метронидазол-гелем поддерживает ремиссию при розацеа от умеренной до тяжелой степени, когда ремиссия достигается первичной системной терапией тетрациклином и местным применением метронидазол-геля.

Хотя водный гель хорошо переносится, для пациентов с розацеа, имеющих очень чувствительную кожу, были разработаны и другие формы, включающие метронидазол-лосьон (0,75%) и крем в концентрациях 0,75% и 1,0%. Все формулы топического метронидазола хорошо переносятся. В прямом сравнении применения один раз в день метронидазол-крема в концентрации 0,75% и 1,0% было достигнуто примерно равное ослабление эритемы и воспалительных очагов. Это дает врачу возможность более гибкого назначения препарата. Обе формулы уменьшали среднее количество папул и пустул примерно на 60%, а эритему - на 26-30%.

Выводы

Патофизиология розацеа продолжает оставаться предметом противоречий. Исследования предполагают, что в сосудистой, воспалительной и гиперплазийной стадиях этого заболевания определенную роль играют различные

иммунные клетки и воспалительные медиаторы. В частности, нейтрофилы могут быть задействованы при этом заболевании, причем стигматы розацеа являются проявлениями нейтрофильного дерматоза. Схемы лечения, включающие топический метронидазол и определенные системные тетрациклины и макролиды, тормозят высвобождение воспалительных медиаторов из этих лейкоцитов. Таким образом, данные препараты следует считать терапией первого выбора при всех стадиях розацеа.

Литература

1. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. – Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 160 с.
2. Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Потекаев С.Н., Львов А.Н. Современные представления о патогенезе розацеа // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 2. – С. 16-21.
3. Потекаев Н.Н. Розацеа. – М.-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 2000. – 144 с.
4. McClellan K.J., Noble S. Topical Metronidazole: a review of its Use in Rosacea // Am. J. of Clinical Dermatology. – 2000. – N 1(3). – P. 191-199.
5. Millikan L. The Proposed Inflammatory Pathophysiology of Rosacea: Implications for Treatment // SKINmed: Dermatology for the Clinician. – 2003. – Vol. 2, Issue 1. – P. 43-47.
6. Rebora A.E. Helicobacter pylori and rosacea // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2000. – Vol. 14. – P. 344.

Поступила 16.03.2004 г.
Принята в печать 26.03.2004 г.